

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

ANALGESIC COMPOSITION

157

Patent number: JP57128626
Publication date: 1982-08-10
Inventor: SATOU MAKOTO; others: 02
Applicant: MORISHITA SEIYAKU KK
Classification:
- international: A61K31/50
- european:
Application number: JP19810013522 19810130
Priority number(s):

Abstract of JP57128626

PURPOSE:An analgesic obtained by blending emolfazon with acetaminophen, sulpyrin, or glaphenine, having extremely powerful analgesic action by the synergistic action of both the agents, and reduced toxicity.

CONSTITUTION:Emolfazon; chemical name, 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone, an analgesic, is blended with one of acetaminophen, sulpyrin, glaphenine, a peripheral analgesic. The pharmaceutical preparation contains 1/4-1/2 based on the single clinical amount used of emolfazon and 1/20-1/2 based on the single clinical amount used of the peripheral analgesic in a preferable weight ratio of the both the agent. The titled composition exhibits powerful analgenic action by a small amount of medication, and has extremely low toxicity.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-128626

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 31/50
// (A 61 K 31/50
31/165
31/47)

識別記号
A A H

庁内整理番号
6675-4C

6408-4C
6675-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)8月10日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑮ 鎮痛組成物

滋賀県愛知郡秦荘町野々目52

⑯ 特 願 昭56-13522

⑰ 発 明 者 山口東

⑱ 出 願 昭56(1981)1月30日

滋賀県野洲郡野洲町南桜1600番
地の76

⑲ 発 明 者 佐藤誠

⑳ 出 願 人 森下製薬株式会社

守山市播磨田町166番地の40

大阪市東区道修町4丁目29番地

㉑ 発 明 者 木村伊佐美

明 細 書

1. 発明の名称

鎮 痛 組 成 物

2. 特許請求の範囲

一般名エモルフアゾン(4-エトキシ-2-メチル-5-モルホリノ-3(2H)-ビリダジノン)とアセトアミノフェン、スルピリン、グラフェニンの1つとの混合物よりなることを特徴とする鎮痛組成物

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般名エモルフアゾン(4-エトキシ-2-メチル-5-モルホリノ-3(2H)-ビリダジノン)とアセトアミノフェン、スルピリン、グラフェニンの1つとの混合物よりなることを特徴とする鎮痛組成物に関する。エモルフアゾンは鎮痛作用を有する公知物質である。(特公昭45-32754)

低毒性でかつ作用の強い鎮痛剤の開発は、医薬品開発において、今なお重要な命題の一

つである。モルヒネのごとき中樞性鎮痛剤は作用が強力である反面、依存性などの重篤な副作用のため、常用されることはない。一方、アセトアミノフェン、スルピリン、グラフェニンなどの末梢性鎮痛剤は比較的毒性が少ないが、鎮痛作用はモルヒネ等に比較するとはるかに弱く臨床使用に際しては通常単独使用されることより作用増強を目的として他剤と併用されることが多い

本発明者らはエモルフアゾンの一連の研究過程の中でこれをアセトアミノフェン、スルピリン、グラフェニンの1つと併用することにより鎮痛作用においては、著明な相乗作用が発現し、一方毒性においては鎮痛作用の場合とは逆に拮抗作用が発現することを見出した。従つて、本発明の目的は有効成分としてエモルフアゾンと末梢性鎮痛薬アセトアミノフェン、スルピリン、グラフェニンとの混合物に関するものである。各々の成分の混合比は所望のものでよく、そのことで本発明の

効果を損うものではないが、好ましくは重量比として、エモルフアソンの単独臨床使用量の $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{2}$ 量に対し末梢性鎮痛薬の単独臨床使用量の $\frac{1}{10}$ ~ $\frac{1}{2}$ 量を含む製剤である。

本発明を以下にあげる実験例によつてさらに詳しく説明する。

実験例 1. Randall - Selitto 法による鎮痛作用試験

18時間絶食した体重120~140gのウィスター系雄性ラットを1群5匹用い、Randall - Selitto 法 (Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409, 1957) に準じ、被検薬経口投与後直ちに右側後肢足趾皮下に1%カラゲニン生理食塩液0.1mlを注射した。以後、1時間毎に3時間後まで天秤式加圧装置により右側後肢に圧を加えて、泣鳴あるいはもがき反応を指標にして疼痛閾値を測定した。対照群の平均疼痛閾値を50%上昇させるに必要な用量をED₅₀とし、その値をグラフより

求め、即ち約 $\frac{1}{10}$ 量で充分であることになる。またエモルフアゾン $\frac{1}{4}$ ED₅₀を併用した時もアセトアミノフェンは単独使用時の $\frac{7}{10}$ 、即ち $\frac{1}{4}$ 量で充分であることがわかる。スルピリンあるいはグラフェニンについても同様に、エモルフアソンの単独使用量の $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{2}$ 量に対し、スルピリン約 $\frac{1}{10}$ ~ $\frac{1}{20}$ 、グラフェニン $\frac{1}{10}$ ~ $\frac{1}{20}$ 量を併用すれば、各薬物単独時の効果が発現することがわかった。結局のところエモルフアソンの単独臨床有効量 $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{2}$ を併用すると、アセトアミノフェン、スルピリンあるいはグラムフェニンは単独臨床有効量の $\frac{1}{10}$ ~ $\frac{1}{2}$ で、それぞれの単独臨床有効量と同等の鎮痛作用が発現することがわかった。

第1表

	エモルフアゾン		
	0	5	10
アセトアミノフェン	300	78(225)	14(150)
スルピリン	112	56(84)	4(56)
グラフェニン	240	24(180)	4(120)

求めた。その結果は第1表の如くである。エモルフアゾンとアセトアミノフェンの併用例によつて詳細に説明する。エモルフアゾンおよびアセトアミノフェンのED₅₀はそれぞれ20および300mg/kgである。エモルフアソンの $\frac{1}{2}$ ED₅₀は10mg/kgであり、これとアセトアミノフェンの $\frac{1}{2}$ ED₅₀、すなわち150mg/kgを併用すると理論的にはED₅₀となるはずである。しかるに実際実験を行なつて得られた値は14mg/kgであつた。すなわちエモルフアソンの $\frac{1}{2}$ ED₅₀を併用することにより、アセトアミノフェンの効力は $\frac{1}{10}$ 、=10.7倍増強されたことがわかる。またエモルフアソンの $\frac{1}{4}$ ED₅₀(5mg/kg)を併用した場合もアセトアミノフェンの効力は $\frac{23}{10}$ 、=2.9倍増強されたことになる。換言すれば、アセトアミノフェンは単独使用時300mg/kg必要であるものが、エモルフアソンの $\frac{1}{2}$ ED₅₀と併用した時14mg/kgで良いことになり、アセトアミノフェンは単独使用時の $\frac{1}{10}$

各値はmg/kg(経口)、エモルフアゾン単独投与時のED₅₀は20mg/kg、()内は理論値、他は実測値

実験例 2 急性毒性試験

18時間絶食した体重18~22gのddy系雄性マウスを1群10匹とし、被検薬投与7日間の累積死亡率からLitohfieldとWilcoxon法(J. Pharmacol. exp. Ther., 96, 99, 1949)によりLD₅₀を算出した。その結果は第2表に示した如くである。エモルフアゾンと末梢性鎮痛薬との併用は鎮痛作用の場合とは逆に実測値が理論値よりはるかに大きく著明な拮抗作用が認められた。

第2表

	エモルフアゾン			
	0	240	480	960
アセトアミノフェン	960	860(720)	730(480)	500(0)
スルピリン	5400	4200(4200)	3100(2800)	15500(0)
グラフェニン	3050	>4500(2288)	>4000(1525)	>3500(0)

エモルフアゾン単独投与時のLD₅₀は960mg/kg(経口)

上記実験の結果、エモルファゾンとアセトアミノフェンあるいはグラフェニンとの併用により鎮痛作用においては著しい相乗作用が現れ、一方毒性は著明に拮抗減弱されることがわかる。

本発明はエモルファゾン存在下においてアセトアミノフェン、スルピリンあるいはグラフェニンの鎮痛作用が著明に増強され、逆に毒性は減弱され、これらの末梢性鎮痛薬の生物学的適用性が向上されていることを示している。このことは臨床適用時末梢性鎮痛薬の投与量を減少させ、また強力な鎮痛作用が期待できると同時に、毒性を積極的に減弱させ、経済的にも生物学的にも極めて有利である。

実施例 1.

エモルファゾン	100g
アセトアミノフェン	100g
乳糖	65g
澱粉	27g

実施例 3.

実施例 1 と同様にして下記処方錠剤 (300mg) を得た。

エモルファゾン	100g
グラフェニン	100g
乳糖	65g
澱粉	27g
ヒドロキシプロピルセルロース	6g
ステアリン酸マグネシウム	2g
	300g

実施例 4.

エモルファゾン	100g
アセトアミノフェン	100g
乳糖	400g
澱粉	150g
結晶セルロース	100g
ヒドロキシプロピルセルロース	50g
	900g

予め上記成分を秤量したのち、エモルファ

ヒドロキシプロピルセルロース	6g
ステアリン酸マグネシウム	2g
	300g

予め上記成分を秤量したのち、エモルファゾン、アセトアミノフェン、乳糖及び澱粉を均一に混合し、これに相当量の媒液に溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒した。次いで乾燥後整粒しステアリン酸マグネシウムを混合して圧縮打錠して300mgの錠剤とした。

実施例 2.

実施例 1 と同様にして下記処方錠剤 (

300mg) を得た。

エモルファゾン	100g
スルピリン	100g
乳糖	65g
澱粉	27g
ヒドロキシプロピルセルロース	6g
ステアリン酸マグネシウム	2g
	300g

ゾン、アセトアミノフェンに乳糖、澱粉及び結晶セルロースを加えよく練合した後ベレッターで造粒し、マルメライザーにより整粒した造粒物を乾燥し顆粒とする。